

シンポジウム

国際共同治験推進会議 in Matsuyama

— 国際共同治験の現状と課題 —

主催：愛媛大学医学部附属病院創薬・育薬センター*
(2010年2月6日(土), 7日(日) 於：松山市総合コミュニティセンター)

実行委員長：野元 正弘
(愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科・愛媛大学医学部附属病院創薬・育薬センター*)

The international conference in Matsuyama for promoting global clinical new drug developments — Agenda for global clinical trials in Asia —

Organized by : Clinical Research Trial Center, Ehime University Hospital

The Head of the Executive Committee : Masahiro Nomoto
Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine
Clinical Research Trial Center, Ehime University Hospital

Abstract

The conference to promote global clinical trials in Asia was held at Matsuyama, Japan on the planning of Professor Masahiro Nomoto of Ehime University Graduate School of Medicine. The conference consisted of three sections including global study in Asia, differences of dosages and pharmacodynamics among areas, countries or races, and clinical pharmacology study (phase I study) in global study.

In section one, Dr Kaori Shinagawa from PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), Japan gave her talk on PMDA activities to promote global studies. Prof Yoshikuni Mizuno, Juntendo University School of Medicine, Japan presented his paper on conditions to perform global studies, and Prof Akira Homma from the Center for Dementia Care Research and Training, Japan gave a talk on coordination to modulate protocols in different areas. Prof Young H. Sohn from Yonsei University, Korea talked about the approach of his university hospital to promote clinical trials in Korea. Prof Raymond L. Rosales from the University of Santo Tomas, Philippines gave his paper on global clinical trials in his country.

In the second section, Prof Masahiro Nomoto from Ehime University, Japan gave his talk on the different dosages and evidence on medicines in the world. Prof Thomas Kimber from Adelaide University, Australia presented his paper on the dosages and protocols on clinical trials in neurological disorders in his country. Prof Shunsuke Ono from the University of Tokyo, Japan presented his paper on the pathways to determine the dosages of medicines following clinical trials.

In the third section, Dr Hiroshi Mayahara from InCROM, Japan talked on exploratory investigational new drug (IND) clinical trials, and Prof Naoto Uemura from Oita University, Japan presented his paper on the approach of pharmaceutical companies to INDs.

Key words

global clinical trial, Asia

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2011 ; 38 : 641-726.

* 現 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター (Clinical Research Trial Center, Ehime University Hospital)

国際共同治験推進会議 in Matsuyama プログラム^{*1}

2月6日(土) 13:00 ~ 18:00 講演・討論会

(本誌頁)

開会挨拶 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 野元 正弘 643

第1部 アジア地域における共同治験の現状と課題

座長：小林 真一 (聖マリアンナ医科大学医学部薬理学)
岩崎 甫 (グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部)

審査の立場から 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第2部 品川 香 644

パーキンソン病について 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 水野 美邦 654

アジアにおける臨床試験の現状と課題：抗認知症薬
..... 認知症介護研究・研修東京センター 本間 昭 662

Clinical trials in neurological disorders in Korea
..... Department of Neurology, Yonsei University, Korea Young H. Sohn 667

Global clinical studies in Asia: Philippines side
..... Department of Neurology and Psychiatry, the University of Santo Tomas, Philippines
Raymond L. Rosales 676

第2部 忍容性, 作用, 用量の地域差・民族差

座長：黒川 達夫 (千葉大学大学院薬学研究院GP講座^{*2})
渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学・臨床薬理内科)

用量の地域差について 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 野元 正弘 690

Medication use in Caucasian patients attending the Royal Adelaide Hospital Parkinson's
Disease Clinic Royal Adelaide Hospital and Clinical Associate Professor,
Adelaide University Medical School, Australia Thomas Kimber 697

新医薬品の用量に関する議論を健全に行うためには
..... 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 小野 俊介 706

第3部 早期探索的臨床試験

座長：内田 英二 (昭和大学病院臨床試験支援センター)
森豊 隆志 (愛媛大学医学部附属病院創薬・育薬センター^{*3})

早期探索的臨床試験 株式会社国際医薬品臨床開発研究所 馬屋原 宏 713

グローバル開発における早期探索的臨床試験の位置づけとわが国が直面する問題
..... 大分大学医学部創薬育薬医学 上村 尚人 720

閉会挨拶 大分大学医学部臨床薬理学 大橋 京一 725

2月7日(日) 9:00 ~ 13:30 ワークショップ^{*4}

これからの国際共同試験を実施する医師, CRC, CRAのためのワークショップ

共催・協賛・後援 企業及び団体 726

*1 演題名・所属名は、本誌掲載に伴って変更を加えた後のものである。

*2 現 千葉大学大学院薬学研究院国際臨床開発・規制科学講座

*3 現 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター

*4 2010年2月7日に開催した「ワークショップ」の内容は本誌に掲載していない。

開会挨拶

Opening remarks



野元 正弘

Masahiro Nomoto

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科

Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

国際共同治験は年々増加し、現在約1/3の臨床試験はグローバル治験として行われているといわれます。グローバルであっても国内試験と基本は同じですが、実際に担当すると違う面が出てきます。この違いを具体的に取り上げ、グローバル試験を進めるために必要な調整を今回のテーマとしています。セクション1では「アジア地域における共同治験の現状と課題」として、行政、医療機関、韓国、フィリピンの先生に講演していただきます。セクション2では用量に注目して、地域による用量差とそのエビデンス、用量決定の過程について日本とオーストラリアから講演をお願いしました。またセクション3では早期探索的臨床試

験について講演と討論を予定しています。

普段から会社の方には、アジアの他国と一緒にグローバルで臨床試験を行ってほしいと相談しています。臨床開発の早い段階からグローバル試験を行うことにより、創薬が遅れなく進み、臨床試験とともに医療においても日本の位置づけを認識でき、評価できるようになります。グローバル試験に関わるようになって、現場の感覚として、日本の治験は非常に良くなっていると感じます。現在日本では自動車産業がリーディングカンパニーですが、次の世代では創薬が取って代わられるようになりたいと考えています。大きな夢ですが、一緒に創薬を発展させていきたいと思っています。

* * *

審査の立場から

Current status and future perspectives in global/Asian clinical trials:
PMDA reviewer's point of view



品川 香
Kaori Shinagawa
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第2部
Office of New Drug II, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

はじめに

本日は、審査の立場からみた、アジア地域における共同治験の現状と課題について、循環器内科領域に関連した内容を中心に、個人的な意見としてお話ししたいと思います。

1. 日本の国際共同治験、アジア治験の現状

欧米では国際共同治験を利用した医薬品の世界同時開発が主流となっていますが、日本でも国際共同治験への参加がドラッグラグの解消につながるものと期待されています。国際共同治験への参加には、医薬品の開発や各種疾患の治療に関する新たなエビデンスの構築に日本も積極的に貢献できるという医学的な意義もあります。日本の現状としては、ブリッジングに関するICH-E5ガイドラインが発出された後、2007年9月28日に「国際共同治験に関する基本的考え方について」が通知されています*。その後もアジア治験を含む国際共同治験は増加しています。さらに、ロサルタンカリウム、酒石酸トルテロジンのように、アジ

ア地域を含んだ国際共同治験によって承認申請がなされた新薬も登場しています。

特に本日はアジア地域における共同治験に焦点を当てていますので、中国、韓国との薬事協力について説明したいと思います。厚生労働省やPMDA（医薬品医療機器総合機構）の国際的な取り組みでは、1つの柱として、アジアの一員として積極的に機能することとし、特に日中韓の取り組みを最優先の課題と位置づけています。日中韓保健担当大臣会合の合意に基づき、2008年4月には日中韓の薬事規制関係局長会議が開催されました。その席で、民族差に関する臨床研究、薬事規制に関する情報交換、年1回の局長級会合の開催、ワーキンググループの設置などについて合意されています。また、中国との関係においては、2009年1月に薬事規制分野の共同研究・情報交換等の外交上の枠組みを構築するための協力の覚書を締結しました。また、同年4月には、中国のZhang Wei 医薬品登録局長などと日本で会合が開催され、9月にはワーキンググループが開催されました。

PMDAにおける国際共同治験に関する対面助言の実施については、2004年から2007年にかけて総対面助言数に占める国際共同治験の割合が徐々に増え、さらに2008年には国際共同治験に

* 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。国際共同治験に関する基本的考え方について。平成19年9月28日 薬食審査発第0928010号。

関する相談は101件で、全体の32.1%を占めるに至っており、年々増加している状況といえます。対面助言で検討された国際共同治験の対象疾患として特に多いのは、がん、心血管系、内分泌・代謝系、そして神経・精神科の領域の疾患などです。

2. 国際共同治験における民族差の問題

2.1 イベント発現率や医療環境の民族差について

対面助言や審査業務で、国際共同治験を用いた開発について検討する際に重要な論点となるのは、やはり民族差に関する事項です。ここからは、国際共同治験を用いた開発の場合に考慮すべき民族差に関する問題点について、実例を挙げて説明します。

まず薬剤の介入が入る前の、そもそもの疾病構造、イベント発現率に民族差がみられる場合があります。Table 1はREACH Registryのデータですが、アテローム血栓症患者での心血管イベント発生率に関して、北アメリカ、南アメリカ、西欧、東欧、中東、アジア、オーストラリア、そして日本、と色々な地域の数値が示されています。これ

によりますと、他の地域に比べて日本では、総死亡、心血管死亡といったイベント発生率が低いことがわかります。

それから次は治療介入に関して、治療後のイベント発現率の民族差についてですが、Fig. 1ではステント血栓症の累積発症率の国内外差が示されています。ACS (acute coronary syndrome: 急性冠症候群) のステント植え込み治療後のイベント発現率に関して、海外ではBern/Rotterdamの成績が、日本ではJ-Cypherの成績が示されており、異なるスタディであるため比較が困難ではありますが、海外に比べて、日本ではステント血栓症の発症率が少ない傾向がみられます。

次に医療環境の国内外差についてです。最近抗凝固薬の開発が循環器内科領域においては特に盛んですが、その際の対象疾患になるようなACSの治療方針に関して、日本が積極的にprimary PCI (percutaneous coronary intervention: 経皮的冠動脈形成術) を実施しているのに比べ、欧米ではprimary PCIの頻度が日本よりも低く、選択する治療方法にも違いが見られています。また、ACSの治療時に使用される抗血小板薬の用量に関しても、日本では塩酸チクロピジンの推奨用量

Table 1 疾病構造、イベント発現率の民族差
アテローム血栓症患者での心血管イベント発生率
REACH Registry

Geographic Variation of 1-Year CV End Points in the REACH Registry, Adjusted for Sex and Age*

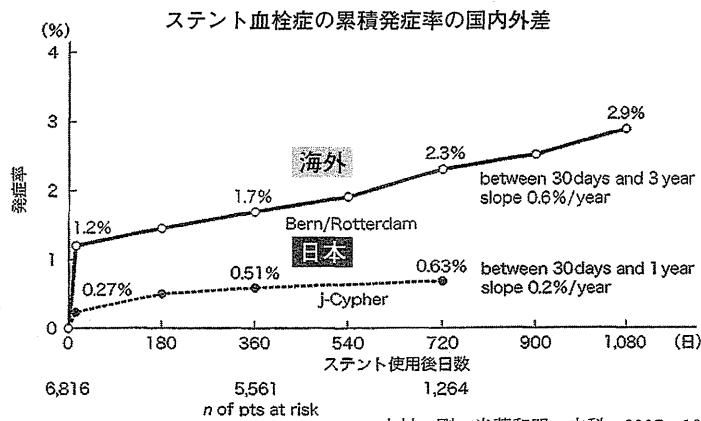
Event	Percentage of Population (95% Confidence Interval)†								
	Global Population (n = 64 977)	North America (n = 25 999)	Latin America (n = 1835)	Western Europe (n = 17 142)	Eastern Europe (n = 5622)	Middle East (n = 840)	Asia (n = 5671)	Australia (n = 2847)	Japan (n = 5021)
All-cause mortality	2.58 (2.37-2.79)	2.51 (2.26-2.77)	3.30 (2.41-4.19)	2.68 (2.37-3.00)	3.63 (2.96-4.30)	3.07 (1.66-4.44)	2.95 (2.38-3.52)	2.40 (1.64-3.16)	1.48 (1.07-1.88)
CV death	1.65 (1.48-1.82)	1.50 (1.30-1.70)	2.23 (1.48-2.98)	1.75 (1.49-2.01)	2.90 (2.28-3.52)	2.71 (1.39-4.00)	2.04 (1.56-2.52)	1.41 (0.84-1.97)	0.74 (0.44-1.04)
Nonfatal MI	1.14 (1.00-1.28)	1.29 (1.09-1.49)	0.96 (0.47-1.45)	1.07 (0.87-1.27)	1.25 (0.91-1.60)	2.66 (1.44-3.87)	0.82 (0.53-1.11)	0.91 (0.56-1.27)	0.80 (0.43-1.17)
Nonfatal stroke	1.66 (1.49-1.84)	1.18 (1.01-1.35)	2.74 (1.89-3.58)	1.53 (1.28-1.77)	3.78 (3.10-4.45)	2.21 (1.01-3.39)	2.60 (2.06-3.13)	0.94 (0.59-1.29)	1.80 (1.36-2.25)
CV death, MI, or stroke	4.24 (3.97-4.51)	3.70 (3.40-4.01)	5.76 (4.57-6.93)	4.14 (3.74-4.53)	7.62 (6.70-8.53)	6.99 (5.01-8.92)	5.27 (4.53-6.01)	3.13 (2.39-3.86)	3.22 (2.59-3.84)
CV death, MI, stroke, or hospitalization for atherothrombotic event(s)‡	12.81 (12.38-13.23)	11.64 (11.13-12.15)	13.09 (11.56-14.58)	14.15 (13.52-14.77)	21.68 (20.54-22.81)	18.07 (15.59-20.47)	10.11 (9.28-10.93)	10.96 (9.82-12.08)	6.33 (5.66-7.00)

Abbreviations: CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction.
*Calculated on the basis of the sample of patients with nonmissing outcomes and nonmissing covariates.
†Covariates missing precluding adjustment: 225 were missing from the global population; 126, North America; 9, Latin America; 75, Western Europe; 2, Eastern Europe; 6, the Middle East; 9, Asia; 1, Australia; and 0, Japan.
‡Transient ischemic attack, unstable angina, or worsening of peripheral arterial disease.

が200mg/dayから300mg/dayであるのに対して海外では500mg/dayであり、基礎治療として使われる薬剤にも用量の違いがあります。クロピドグレルに関しては国内外ともに推奨用量は75mg/dayで、日本と海外とで用量の差はありません。それ以外のACSに対する治療薬では、欧米では抗凝固薬としてグリコプロテインⅡb/Ⅲa阻害薬である3種類の薬剤が一般的に使われていますが、日本ではいずれの薬剤も未承認であり、このような基礎治療薬の国内外差があるといえます。

さらに、治療の目標値についても国内外差がみられる場合があります。Fig. 2は心房細動患者において、抗凝固薬として用いるワーファリンの目標INR (international normalized ratio) の民族差について示しています。欧米ではガイドライン上、目標INRは2.0から3.0とされています。日本では、出血のリスクが高まる恐れがあり、特に70歳以上の高齢者ではリスクが上がるといわれているので、高齢者のINRは1.6から2.6と欧米よりも低めに設定されています。中国人でもINRが2.4を

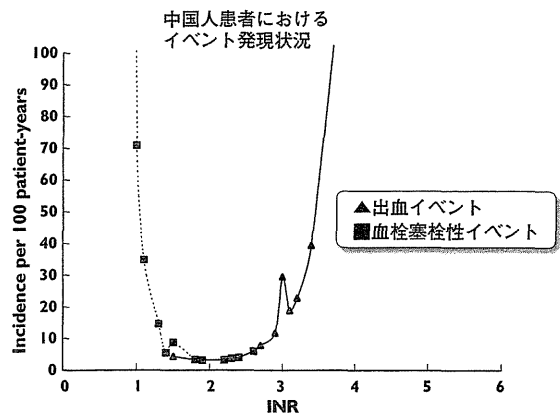
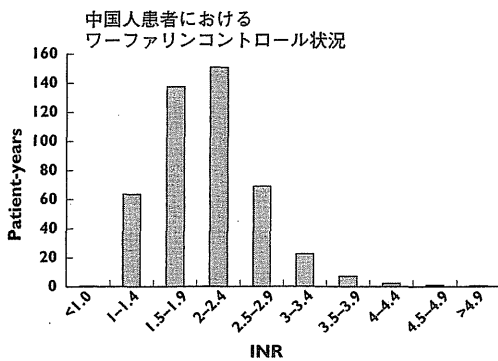
Fig. 1 治療後のイベント発現率の民族差



木村 剛, 光藤和明. 内科. 2007 ; 100 : 400-6.

Fig. 2 心房細動患者でのワーファリン目標INRの民族差

欧米 INR 2.0-3.0
日本 INR 1.6-2.6 70歳以上の高齢者
中国人 INR 1.8-2.4



You JHS, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 ; 59 : 582-7.

超えると急激に出血イベントが増え、1.8よりも低いコントロールになると今度は血栓塞栓症のイベントが増えるため、INRは1.8から2.4に設定するのが良いといわれており、ワーファリンのコントロール目標値にはこうした民族差があることがわかります。ここで興味深いのは、欧米と比べて日本と中国では同じような傾向がみられることです。

2.2 薬剤の有効性・安全性の民族差について

次に、薬の有効性の民族差についてですが、最近話題にのぼっているのが遺伝子多型に基づくワー

ファリンの用量に関する民族差です。CYP2C9や、VKORC1遺伝子変異の保有者ではワーファリンの維持用量が異なることが明らかになっています。VKORC1変異がアジア人では89%にみられるのに対して、白人やアフリカ系米人では14%から37%と、かなり民族差があることがわかります。CYP2C9遺伝子変異については、日本人の方が白人やアフリカ系米人よりも少ないといわれています。このように、ワーファリンの維持用量にも民族差がみられることがわかります。

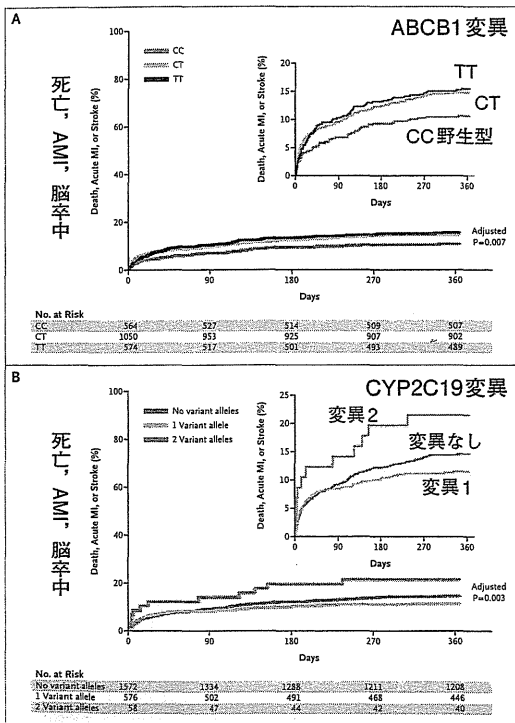
さらにもう1つ、薬の有効性に民族差がみられる可能性が指摘されている抗血小板薬クロピドグレルについて説明します (Fig. 3)。CYP2C19の機能喪失型アレルやABCB1遺伝子変異の場合にはクロピドグレルの代謝が低下しているために、薬剤による血小板凝集抑制作用が低下しています。臨床的にも、これらの変異を持っている症例では血栓性のイベントが生じやすくなり、死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクが有意に上昇することが報告されています。CYP2C19遺伝子変異は、欧州人が30%、アフリカ系が40%にみられるのに対して、アジア系では50%以上にみられ、クロピドグレル反応性の低下に関連している可能性が考えられています。

次に、Fig. 4は小細胞肺癌に対する抗癌剤のイリノテカンについてですが、欧米では既存の治療であるエトポシドとイリノテカンとで生存率に差がみられないという結果でしたが、日本においてはエトポシドよりもイリノテカンの全生存率が高くなっており、薬の有効性にも民族差がみられる一例と考えられます。

今までは薬剤の有効性の民族差についてでしたが、次に薬剤の安全性の民族差について説明します。薬剤の安全性に関しても民族差がみられる場合があります。Fig. 5は非リウマチ性心房細動患者における脳出血リスクを、年齢、性別、高血圧、糖尿病、心不全、ワーファリンの治療期間で調整したものを民族毎に示したのですが、ヒスパニックや黒人では白人に比べて約2倍リスクが高いのに対して、アジア人では約4倍のリスクとなっ

Fig. 3 Clopidogrel

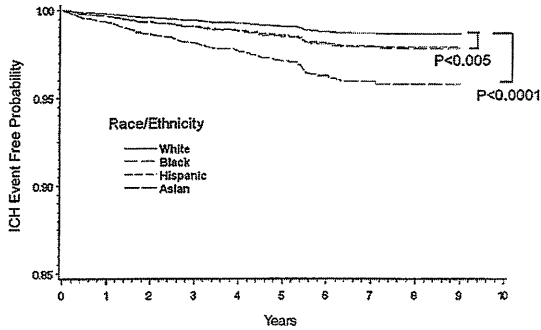
- CYP2C19の機能喪失型アレル、ABCB1遺伝子変異では、Clopidogrelの反応性が低下
死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクが有意に上昇
- CYP2C19の変異
欧州人 30%
アフリカ系 40%
アジア系 50%以上



Simon T, et al. *N Engl J Med.* 2009 ; 360 : 363-75.

Fig. 5 薬の安全性の民族差

非リウマチ性心房細動患者での脳出血リスクの民族差



Shen AY-J, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ; 50 : 309-15.

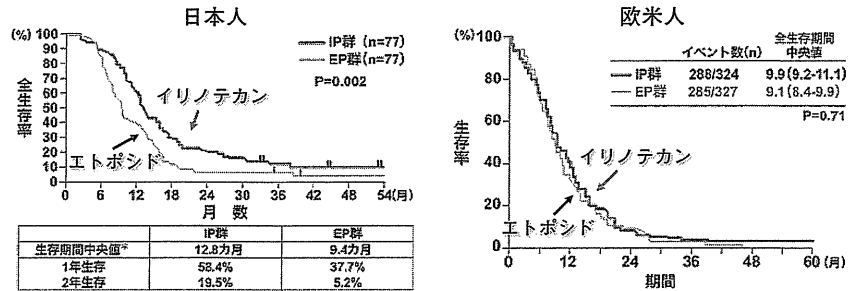
ており、脳出血リスクにも民族差がみられることがわかります。Table 2も同様に、ワーファリン内服、および非内服下の心房細動患者における脳出血のイベント発現率を示していますが、ワーファリン内服下では、白人や黒人、ヒスパニックに比べてアジア人では発現率が高いことがわかります。ワーファリン非内服下では、脳出血の発現率に関するこのような民族差は認めていません。

またACE阻害薬の副作用である咳の発現率も、白人に比べて東アジア人では高い傾向のあることが報告されています。

次に、非小細胞肺癌の治療薬イレッサですが、EGFR (epidermal growth factor receptor : 上皮成

Fig. 4 イリノテカン 有効性の民族差

(小細胞肺癌に対する抗癌剤)



日本臨床腫瘍研究グループの臨床試験成績 (2002)

Ronald B. Natable: ASCO 2008.

日本人では欧米人よりも、小細胞肺癌でのイリノテカンの有効性が高い

Table 2 Warfarin内服, 非内服下のAF患者における脳出血イベント発現率

Intracranial haemorrhage (ICH) event rates while taking or not taking warfarin, by race/ethnicity, among adults with atrial fibrillation (reproduced from Shen et al.,⁶⁸ with permission from Elsevier. Copyright 2007)

	Taking warfarin	Not taking warfarin	Crude rate ratio (95% CI)
ICH events	114	59	
Total person-years follow-up	24 179	39 025	
Crude event rate per 100 person-years (95% CI)	0.47 (0.27, 0.83)	0.15 (0.12, 0.20)	3.12 (2.28, 4.27)
ICH/total person-years [rate per 100 person-years]			
White	66/19 086 [0.34]	46/30 238 [0.15]	2.27 (1.56, 3.31)
Black	14/1807 [0.77]	5/3197 [0.16]	4.95 (1.78, 13.75)
Hispanic	17/2313 [0.73]	6/3892 [0.15]	4.77 (1.88, 12.09)
Asian	17/971 [1.75]	2/1698 [0.12]	14.86 (3.43, 64.30)

Shen AY-J, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ; 50 : A1-A30.

長因子受容体) 遺伝子変異のある症例では有効性が高いことがわかっており、この遺伝子変異はアジア人に多いとされているのですが、残念ながら安全性についても民族差が示唆されており、日本人では海外よりも間質性肺炎が多く見られています。また、有効性についてはアジア人の中でも差がみられており、日本人と韓国人の有効性は同程度であるのに対して、日本人とタイ人とは有効性が異なるといわれています。このようにアジアと欧米の比較だけでなく、アジアの中でも色々な面で民族差が考えられる領域があることが徐々に明らかになっています。

次に、Fig. 6は、アテローム性血栓症の高リスク患者におけるクロピドグレルの有効性を検討したCHARISMAstudyの結果を示したものです。主要評価項目である初回の心血管死、心筋梗塞、脳卒中のいずれかの発現では、黒人、ヒスパニック、白人、アジア人の4民族で差はみられませんでした。副次評価項目である心血管死や総死亡率は、黒人とヒスパニックに比べて、アジア人で有意に低いという結果でした。このように有効性に関してはアジア人で他の民族と比較して良好な傾向が示されたのですが、安全性については、部分集団解析の結果をみますと (Table 3)、重度の出血のリスクに関しては、アジア人と、黒人、白人、ヒ

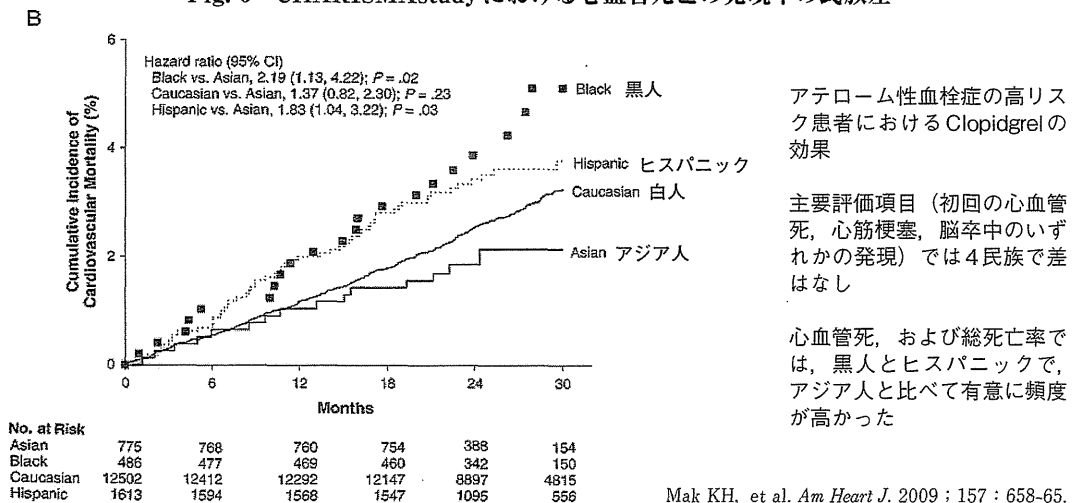
スパニックとを比べて、明らかな差はみられなかったものの、中等度の出血に関してはアジア人と黒人では白人やヒスパニックよりも多い傾向が示されました。このように本試験では、他の民族と比較して心血管イベントの発現率は低くても出血が多い傾向がある、というアジア人の成績が示されており、薬剤の有効性、および安全性の民族差が示唆された一例といえると思われま

2.3 アジアにおける民族差について

ここまで主にアジア人と欧米人、あるいは他の民族との比較について説明してきましたが、ここからは少しアジアの中で現在明らかになってきている民族差に関する問題についてお話し

ます。Fig. 7はCYP2C19の遺伝子多型の民族差を示していますが、日本人と韓国人、中国人、白人を比較すると、白人以外の日本人を含めたアジアの民族では同じようなCYP2C19の反応を示しています。よって、CYP2C19で代謝される薬剤について、この観点からはアジアの民族は同様の有効性を示すことが期待されます。ところが、次にCYP2A6の遺伝子多型をみると (Fig. 8)、日本人は白人、黒人とは異なる結果となっていますが、韓国人は比較的白人に近い結果となっており、このことからアジアの中でも日本人と韓国人との間

Fig. 6 CHARISMAstudyにおける心血管死亡の発現率の民族差



Mak KH, et al. Am Heart J. 2009 ; 157 : 658-65.

Table 3 CHARISMAstudyにおける心血管イベントと出血性合併症発現の民族差

Univariable analysis for clinical efficacy outcomes and bleeding complications

Ethnic group	Asians	Blacks	Whites	Hispanics	P*
n	775	486	12,502	1613	
CV death/ MI/ stroke	48 (6.2)	42 (8.6)	892 (7.1)	110 (6.8)	.518
HR (95% CI)	Referent	1.32 (0.87-1.99)	1.07 (0.80-1.43)	1.04 (0.74-1.46)	
† P†	NA	.195	.665	.817	
CV death	15 (1.9)	22 (4.5)	364 (2.9)	60 (3.7)	.021
HR (95% CI)	Referent	2.19 (1.13-4.22)	1.37 (0.82-2.30)	1.83 (1.04-3.22)	
† P†	NA	.017	.226	.034	
Nonfatal MI	11 (1.4)	10 (2.1)	257 (2.1)	18 (1.1)	.073
HR (95% CI)	1.39 (0.65-2.94)	1.89 (0.87-4.09)	1.82 (1.13-2.94)	Referent	
† P†	.393	.101	.013	NA	
Nonfatal stroke	22 (2.8)	10 (2.1)	271 (2.2)	32 (2.0)	.440
HR (95% CI)	1.47 (0.86-2.54)	1.04 (0.51-2.12)	1.08 (0.75-1.55)	referent	
† P†	.161	.906	.695	NA	
All-cause mortality	24 (3.1)	33 (6.8)	585 (4.7)	91 (5.6)	.012
HR (95% CI)	referent	2.04 (1.20, 3.45)	1.36 (0.91, 2.05)	1.69 (1.08, 2.66)	
† P†	NA	.007	.136	.020	
CV death/MI/stroke/hosp	100 (12.9)	91 (18.7)	2242 (17.9)	229 (14.2)	<.001
HR (95% CI)	Referent	1.41 (1.06-1.88)	1.32 (1.08-1.62)	1.05 (0.83-1.32)	
† P†	NA	.017	.006	.713	
Hospitalization	57 (7.4)	55 (11.3)	1551 (12.4)	137 (8.5)	<.001
HR (95% CI)	1	1.54 (1.06-2.23)	1.62 (1.24-2.11)	1.11 (0.82-1.52)	
† P†	NA	0.021	<0.001	0.504	
Severe bleeding	12 (1.5)	6 (1.2)	185 (1.5)	29 (1.8)	.687
HR (95% CI)	1.31 (0.49-3.50)	Referent	1.16 (0.51-2.61)	1.44 (0.60-3.47)	
† P†	.587	NA	.721	.411	
Moderate bleeding	19 (2.5)	17 (3.5)	207 (1.7)	19 (1.2)	<.001
HR (95% CI)	2.21 (1.17-4.19)	3.06 (1.59-5.89)	1.39 (0.87-2.22)	Referent	
† P†	.012	<.001	.170	NA	

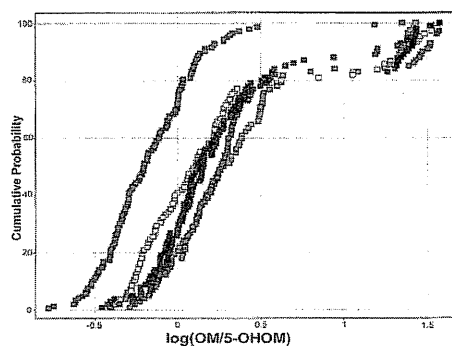
CV, Cardiovascular; NA, not applicable; hosp, hospitalization.
 * P values were based on log-rank test across the ethnic groups.
 † P values were based on log-rank test with the referent ethnic group.

Mak KH, et al. *Am Heart J.* 2009 ; 157 : 658-65.

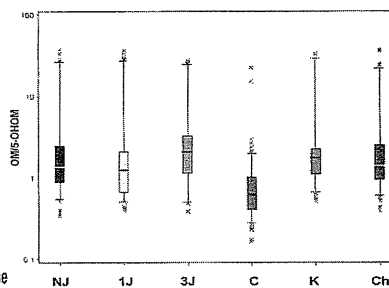
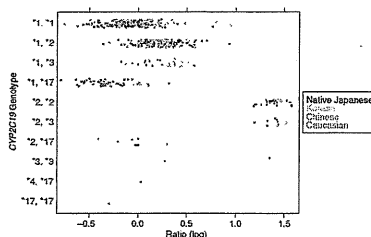
Fig. 7 遺伝子多型について 日本人と他のアジア人

Ethnic difference in CYP2C19

- Asian ≡ Japanese
- Asian ≠ Caucasian



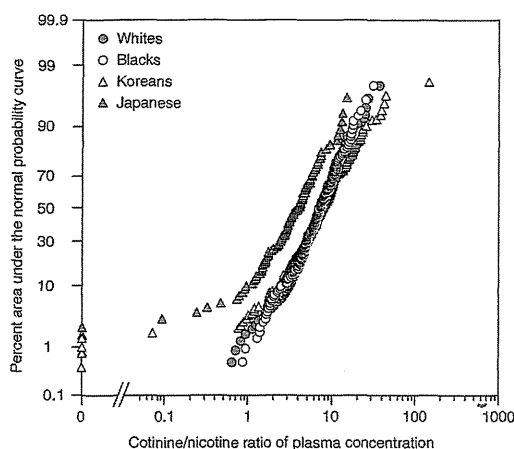
■ Native Japanese, ■ 1G-Japanese, ■ 3G-Japanese, ■ Caucasian, ■ Korean, ■ Chinese



Myrand SP, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Jan 30th.

Fig. 8 CYP2A6の遺伝子多型

日本人と韓国人との相違

Nakajima M, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 ; 80 : 282-97.

に遺伝子多型に基づく薬剤の有効性の相違が認められる場合があることが考えられます。

ゲノムに関しては、日本人は、アフリカ人やアメリカ人と比べて、中国人とより遺伝子的には近いところにあるとみられています。

2.4 国際共同治験の実施範囲とPharmacogenomicsを利用した臨床開発について

以上をまとめますと、新薬の開発に際しては民族差についての考慮が重要ですが、対象となる疾患の罹患率、予後、標準治療、併用薬の種類や用量をはじめとして、それ以外にも薬の有効性や安全性にも民族差が存在することが明らかになってきています。疾患の種類、薬剤の性質によって、同様の有効性や安全性を示すことが期待される患者集団が異なる可能性があると考えられます。すなわち、国際共同治験の場合にどの範囲の国々と一緒に実施することが適切かという問題については、アジアと欧米とで臨床的に重要な相違がみられることもありますし、アジアの中でも、日本と他の国とで大きな相違がみられることが明らかになっている場合もあるため、薬剤毎に民族差の検討に基づいて実施する地域を設定する必要がある

と考えられます。

これまでの研究により、新薬の開発における臨床的に意味のある民族差には、遺伝子多型が関与している場合もあることが明らかになってきていますが、そのような場合には、PGx (Pharmacogenomics) を組み込んだ臨床開発も一案と考えられます。また、国際共同治験の計画、実施、結果の解析にあたっては、代謝酵素、トランスポーター、レセプター等の遺伝子による個体差の考慮が必要な場合もあると考えられます。

3. 国際共同治験における留意点

次に、国際共同治験における留意点について、新薬の審査や相談業務を通して感じたことも含めて述べたいと思います。

一番大切なのは、できる限り早い段階から日本も開発に関与していただきたいということです。日本人により適切な形で新薬を提供するためには、海外でプロトコル（開発計画）が決められてから試験に参加するのではなく、日本も治験計画を立てる段階から積極的に国際共同治験に参加して、日本の医療現場にも適した治験デザイン、開発計画にすることが大切と考えられます。そして、国際共同治験に参加する前に、日本人における安全性、有効性が推測可能な程度の情報が得られているべきであり、特に日本人における安全性の担保は重要です。

今まで述べてきましたように、様々な民族的要因の地域による相違が明らかになってきていますので、試験の計画段階から民族差に関する対応策を講じることが大切です。具体的に想定される民族差については、新薬の有効性や安全性に及ぼす影響を少なくするような配慮が必要です。さらに、国際共同治験の結果で地域差がみられた場合には、その相違の原因を十分に検討することが必要と思われる。

最終的に日本の臨床現場に新薬を提供する際には、日本人における至適用法・用量が明らかになっている必要があり、国際共同治験を用いた開

発であっても、日本人の集団において有効性や安全性を評価しておく必要がありますので、十分な症例数の日本人の第Ⅲ相試験への組み入れが必要です。

次に国際共同試験における留意点について、抗血栓薬領域における開発を例に説明します。まず第Ⅱ相の用量設定試験について、抗血栓薬に関しては有効性評価の適切なサロゲートマーカーが確立していないことが最も大きな問題の1つと考えられます。したがって第Ⅲ相国際共同試験に参加する前の第Ⅱ相の段階までに日本人で実際に検討可能な内容としては、安全性の確認にとどまることが多く、第Ⅲ相の大規模臨床試験において、初めて薬剤の臨床的な有効性や、用法・用量の適切性に関する評価が可能とならざるを得ません。このことがこの領域における開発の大きな問題点と考えられます。

また第Ⅲ相試験に関する具体的な論点としてよく挙げられるのが、日本人では対照薬に選択される薬剤の用量やコントロール目標値が海外と異なる場合があることです。例えば抗凝固薬の開発では、対照薬に選択される薬剤はワーファリンが多いのですが、ガイドラインにおける管理目標値が高齢者では日本人と外国人とで異なっています。国際共同試験では各地域で共通のプロトコルとされるべきであり、地域毎に異なる規定が設けられるのは好ましくありませんが、試験の各実施地域の標準治療として対照群を設定することは可能と思われ、できるだけ日本人において臨床現場で想定される投与方法での対照薬の設定で試験が実施されることが望ましいと考えます。日本人において、臨床現場で実際に想定される投与方法下での、新薬と対照薬との有効性や安全性の比較に関する情報を得ることが望ましいので、その点に留意して試験計画を立てていただきたいと考えます。

それ以外に、国際共同試験の実施上の問題点として多くみかける事例としては、以下のようなものがあります。まず、国内外の用量差、体格差に関する問題です。例えば、体重のカットオフライ

ンを設けて投与量の多少を選択するような設定の薬剤（例：体重50kg以上と50kg未満で異なる用量を選択）の場合、欧米人と日本人で体格の差があるため実際に投与される用量については国内外で大きな相違がみられる可能性が考えられ、試験結果の解釈が困難な場合がみられます。また先ほど述べたように標準治療が国内外で異なる場合も多くみられます。例えば、ACSの治療として日本ではPCIが主流で、血栓溶解療法の頻度は低いです。海外では血栓溶解療法を実施された患者が国際共同試験にも多く含まれていることがあり、薬剤の有効性や安全性に及ぼす影響の評価をどのように行うかが問題となり得ます。また併用薬についても、海外では標準薬とされている薬剤が国内で未承認の場合や、承認されていても承認用量が異なる場合の取り扱いが問題となる場合があります。想定されるイベント発現率が異なる場合や出血等の有害事象の発現率が異なる場合の対応も、国際共同試験の実施上の問題点としてよく挙げられます。

4. アジア試験の意義と課題 — まとめ

ここからは国際共同試験の中でも、特にアジア試験について少しお話ししたいと思います。アジア試験については、欧米の国際共同試験の後追いではなく、アジア発の新薬の開発という方向で積極的に進めていただきたいと考えています。新薬の特性がアジア試験に特に適したもので、例えばアジアで罹患率が高い疾患領域などで積極的に行われることが望ましいと思います。

アジアの他の国々と日本人との遺伝的素因の相違は、欧米の国々と比較した場合よりも少なく、このように遺伝的素因に基づく薬の有効性、安全性の相違が少ないことはアジア試験のメリットです。積極的にアジア試験を進めるべきであると考えます。しかしながら、疾病の種類や薬物代謝酵素の種類等の特徴によって、薬剤の有効性や安全性について1つの集団として解析することが適切と考えられる国々の範囲が異なる場合も考え

られますので、アジアの中のどのような範囲でアジア治験を実施することが適切かという点については、これからの経験の蓄積と共に解決されていくテーマだと思います。

最後に、本日の話のまとめです。積極的に、かつ早期の段階から、国際共同治験、アジア治験に日本も参加していただきたいと思います。アジア共同治験が適切なのはどのような疾患領域か、対象となる疾患について1つの集団として試験を行うことが適切な国々はどのような範囲か、内因的、外因的民族的要因として特に留意が必要な点は何か、またその点に対する適切な対策はどのようなものか等々、情報の蓄積によってこれらの問題点がより明らかになり、対応策も明確になっていくと思いますので、今後も積極的に国際共同治験を実施して情報を蓄積していくべきと考えます。

新薬の効率の良い開発のためには、適切な治験デザイン、開発計画を立てることが非常に重要であり、国際共同治験が始まってから参加するのみでは日本の臨床現場に提供する際に適した情報が十分に得られにくくなってしまい、時期として遅いと思われるので、できるだけ開発の早期の段階から日本人における検討を開始することが重要です。第Ⅲ相の国際共同治験の開始時期や用量等が既に決まっている状況で、日本人における有効性や安全性に関する情報が不十分な段階で無理して第Ⅲ相に参加するような例が残念ながらまだみられますので、今後はできるだけ十分な日本人における予備的検討を行ってから第Ⅲ相国際共同治験に参加できるような状況になっていくことが望まれます。PMDAは積極的な国際共同治験、アジア共同治験への参加を応援していますので、そのためにも、治験相談等をタイムリーに利用していただきたいと考えます。

また国際共同治験を推進する上で特に大切なのは、市販後の安全性対策です。国際共同治験を用いた開発においては、承認前に得られる日本人のデータが少なくなるため、市販後の安全性対策は非常に重要になると考えられます。特に高齢者、腎機能障害患者や肝機能障害患者等の特殊患者で、

開発段階では明らかにならなかった問題点が明らかになる可能性があると思われまます。国際共同治験を利用して新薬の開発を進め、日本の臨床現場により適切な形で新薬を提供するためには、製薬企業、厚生労働省やPMDA等の規制当局が協力して、開発段階から市販後の情報収集等も視野に入れた開発計画を作成して実行すべきと考えます。

<質疑応答>

渡邊 民族差の検討について、アジアと一緒に行うべきというのは大賛成です。ただ、国際共同治験の「問題点」として挙げられたことは、むしろ「限界」ではないかと思ひます。例として挙げられたワーファリン、クロピドグレルについても、実際にそのことがわかってきたのは市販後の状況からです。国際共同治験になるほど日本人のケースが少なくなるわけで、その限られたデータから推測するのはやはり問題点ではなく限界です。市販後の体制をより強化して、国際共同治験の時にはある程度フレキシブルに、アジア人で同じプロトコルでいいのですが用量設定をもう少し幅広くする、そのぐらいで臨んではと思うのですが。

品川 基本的には先生の意見に大賛成です。民族差の問題は、国際共同治験で同じプロトコルなり同じような状況で行って初めて、あるいは市販後に明らかになることが多いと思ひます。国際共同治験を実施する際のポイントは、国際共同治験として全体の成績をみることも大切ですが、承認申請を想定しているそれぞれの地域において、十分なニーズのある患者が組み入れられるように、また基礎疾患等の背景への配慮を行うなどの工夫をして、例えば日本の部分集団の中で統計学的な有意差などを求めるのは難しくても、対照群と比較して考察可能な程度の有効性・安全性、日本の臨床現場に提供する際に必要な情報が得られるようにすることであり、国際共同治験の中でもある程度それぞれの国の状況に合わせた柔軟な対応ができれば良いのではないかと考えます。

パーキンソン病について

Clinical trials in Asian countries: Present and future



水野 美邦

Yoshikuni Mizuno

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院

Juntendo University School of Medicine Koshigaya Hospital

1. パーキンソン病とは — 症状と治療

まず、パーキンソン病がどういう病気か紹介します (Table 1). 1817年に記載された疾患で、頻度は人口10万につき150人から200人。AAO (発症年齢) は20歳から80歳ですが、大部分は55歳から69歳の間に発症します。臨床症状は、震え、固縮、動作緩慢、姿勢反射障害があります。どこが悪いかというと脳の黒質であり、そこの神経細胞の中にレビー小体というインクルージョンボディ (封入体) が出てくるのが特徴です。その結果として、線条体におけるドーパミンが低下する。そのドーパミンのプリカーサであるL-dopaや、ドーパミンの代わりをするドーパミンアゴニストが現在治療の中心になっています。

症状は、resting tremorですが、左右差があり初発側に強いという特徴があります。bradykine-

siaは動作がゆっくりになり、指タップなどが思うようにできなくなります。postural instabilityは歩いていても少し押されただけで倒れそうになるという特徴があります。もう1つはrigidityで、これは診察してみるとわかりますが、関節を受動的に屈伸すると抵抗が感じられます。この4つが主な兆候で、それぞれから発生して色々な日常生活での不自由が出てきます。

黒質は中脳の腹側にあり (Fig. 1), 他の病気で亡くなった患者の中脳「Control」は黒色が保たれていますが、「PD」は薄くなっています。その薄くなっている理由は、神経細胞の数が減って、正常では神経細胞は黒い色素を持っていますが、その色素が薄れてきて退色してみえます。もう1つは、神経細胞の中にレビー小体と呼ばれる封入体が出てくるという特徴を持った病気です。

色々な治療薬が開発されていますが、1960年にオーストリアのOleh Hornykiewiczが線条体で

Table 1 Parkinson's disease

• History	reported by James Parkinson in 1817
• Frequency	150 - 200/100,000
• AAO	20 - 80, usually 55 - 69
• Clinical	tremor, rigidity, bradykinesia, pulsion
• Pathology	substantia nigra, Lewy bodies
• Chemistry	loss of dopamine in the striatum
• Treatment	L-dopa, dopamine agonist

ドーパミンが減少していることをみつけたのが大きな進歩になっています。パーキンソン病患者の脳を生化学的に分析し、パーキンソン病で亡くなるとドーパミンが非常に低下していることを発見しました。これが今日のL-dopa治療の成功につながったわけです。

どのような薬物が開発されているかという点、症状を改善する薬、それから既に発売されている薬の中でも、1日1回で済むようなlong-acting formulaが検討されています。Neuroprotective,あるいはdisease modifyingなドラッグはまだ成功していませんが、これも多く検討されています。それから、パーキンソン病では運動症状以外の症状が多く出ることがわかり、例えば認知症もその1つですが、そういうものに効く薬物が開発されています。

治験を行った場合には国際誌に発表することが大事であり、pramipexoleに関する国内での第Ⅲ相試験を、*Movement Disorders*という国際誌に発表しています^{*1}。その後行われたropiniroleやentacaponeに関しても国際誌にその結果を発表し

ています^{*2,3}。現在行われている治験では、pramipexoleのextended-releaseという1日1回で済むドーパミンアゴニストの治験がグローバルで進んでいます。その結果は、2009年にパリで行われた国際会議、あるいは同年12月にマイアミで行われた会議で発表されており、現在それを論文にする作業が進んでいます。

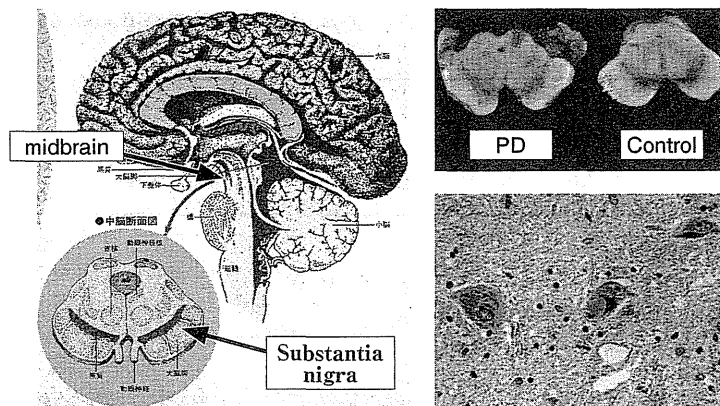
国際共同研究は欧米が多いのですが、その中に日本も参加している研究があります (Table 2)。

2. パーキンソン病rating scaleの国際基準

国際学会でこういったrating scalesが使われているかも大事な問題ですが、これはMovement Disorder Societyという国際学会で検証され使われるものは大体決まっています。

例えば、運動症状をどう評価するかという点に関しては (Table 3), UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) が長く使われています。現在この改定作業が進んでおり、MDS-UPDRSと

Fig. 1 Pathology of Parkinson's disease



*1 Mizuno Y, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 ; 18 : 1149-56.
 *2 Mizuno Y, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG Study. *Mov Disord.* 2007 ; 22 : 1860-5.
 *3 Mizuno Y, et al. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating Parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2007 ; 22 : 75-80.

いうものがまもなく使われるようになると思います。それから、ADL (activities of daily living) に関してはSchwab & England Rating Scale, 全体の重症度をはかる方法としてはHoehn and Yahr Stageが幅広く使われています。最近ではQOL (quality of life) が重要視され、PDQ-39やEuroQOL 5Dが使われるようになっていきます。もちろん1つのrating scaleだけで行われる調査はほと

んどなく、各領域からいくつかrating scaleを選んで使います。パーキンソン病では、L-dopa治療を5、6年続けるとdyskinesia, 付随運動が出てきます。それを評価するために、Goetz ScaleやAbnormal Involuntary Movement ScaleやThe 26-Item Parkinson's Disease Dyskinesia Scalesが国際的に評価されて使われています。

もう1つは、non-motor symptomsをどう評価し

Table 2 Recent global RCTs reported in congresses

<ul style="list-style-type: none"> • Hauser HA, Rascol O, Barone P, Schapira T, Poewe W, Mizuno Y, Dansinkul C, Staab A, Lehr T, Harrther S, ER Switch Study Group. Pharmacokinetic profiling of pramipexole extended release in Parkinson's disease (PD): Implications for dosing in PD. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Paris, June 7-12, 2009. • Schapira T, Barone P, Hauser HA, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Busse M, Juhel N, The Pramipexole ER Studies Group. Efficacy and safety of promipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. Ibd • Poewe W, Barone P, Hauser HA, Mizuno Y, Rascol O, Schapira T, Haaksma M, Juhel N, The Pramipexole ER Study Groups. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. Ibd • Rascol O, Barone P, Debievre C, Hauser HA, Mizuno Y, Poewe W, Salin L, Schapira T, Sohr M, The Pramipexole ER Switch Study Group. Easy switching from immediate- to extended-release pramipexole in early Parkinson's disease at the same daily dosage. Ibd • Poewe W, Barone P, Hauser R, Mizuno Y, Rascol O, Schapira A, Haaksma M, Juhel N, Salin L, Pramipexole ER Study Group. Once-daily pramipexole extended-release (ER) demonstrated non-inferiority compared to immediate release (IR) tid dosing in early Parkinson's disease. Ibd • Schapira A, Barone P, Hauser R, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Busse M, Juhel N, Salin L, Pramipexole ER Study Group. Efficacy and safety of once-daily (qd) pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. ibd
--

Table 3 Rating scales for PD clinical trials

<ul style="list-style-type: none"> • Motor scales <ul style="list-style-type: none"> - UPDRS (Part II, III, IV), MDS-UPDRS - Schwab-England rating of ADL - Hoehn and Yahr Stage • QOL <ul style="list-style-type: none"> - PDQ-39 - EuroQOL 5D • Dyskinesia scales <ul style="list-style-type: none"> - Goetz (Rush) Scale - Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) - The 26-Item Parkinson's Disease Dyskinesia Scale (PDYS-26)

Katzenschlager, et al. *Neurology*. 2007 ; 69 : 555-63.

ているかですが (Table 4), cognitive impairment, hallucination & delusion, Dopamine dysregulation syndrome, depression, fatigue, apathy, anhedonia, sleep disturbance, excessive drowsinessは昼間の眠気, sensory symptomsではloss of smell, また色々な痛みが出てきます. Autonomic dysfunctionも非常に多くあり, 便秘やhypotension, 頻尿, impotence, それからcardiac valvulopathyが薬の副作用として出ることがあります. 下肢の浮腫, sweating, こういふものに対するスケールが考えられ始めています.

例えばパーキンソン病のcognitive scalesをはかるものはいくつかありますが, こちらはパーキンソン病のspecificでないものとして, Mattis Dementia Rating ScalesやMini-Mental State Examinationが考案されていますが, 一方パーキンソン病にspecificなrating scaleとして, Mini-Mental ParkinsonやScales for Outcome of Parkinson's Diseaseが発表されています. こういふものは国際Movement Disorder Societyのタスクフォースによって, それぞれバリデーションが行われているかどうかを評価していますので, 現在は何をえばオーセンチックなスケールかわかる時代になっています.

Depressionもパーキンソン病ではよくみられる症状で, これに関しては, Hamilton Depression Rating Scale, それからZungのスケール, Mont-

gomery-Asberg, Beck's, この4つのバリデーションが進んでいて, 実際クリニメトリーも行われているので推奨されています. その他にもdepressionをはかるスケールは多く, それらが使われることもあります.

それ以外のnon-motor scalesについて, 例えばsleepに関してはPittsburgh Sleep Quality IndexやSCOPA-SLEEPというrating scaleがあります. Drowsinessに関してはEpworth Sleepiness ScaleやSCOPA-SLEEPがあります. もう1つは, 疲れやすいことがパーキンソン病の症状の特徴であり, これに関してはPD Fatigue Severity Scaleを使います. それから, hyposmia/anosmiaに関してはUPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), Sniffin Sticks TestやOdor Stick Identification Testがあります.

3. 最近のパーキンソン病clinical trials

近年, パーキンソン病に関してどのような臨床試験が行われ, それに日本とアジアの国々がどう参加しているか説明します. Table 5はパーキンソン病に限らず日本で行われているグローバル試験の数で, 終了が78, 進行中が85あります. 大部分は内科疾患で, その中に神経疾患が1割程度入っており, 進行中の疾患でも神経疾患が1割程度入っています.

Table 4 Non-motor symptoms in PD

• Cognitive impairment	• Sensory symptoms
• Hallucination & Delusion	– Loss of smell
• Dopamine dysregulation S.	– Pain and tingling
• Depression, Fatigue	• Autonomic dysfunction
• Apathy, Anhednia	– Constipation
• Sleep disturbance	– Hypotension
– Difficulty falling asleep	– Urinary frequency
– RBD	– Impotence
– RLS & PLM	– Cardiac valvulopathy
• Excessive drowsiness	– Leg edema
	– Sweating

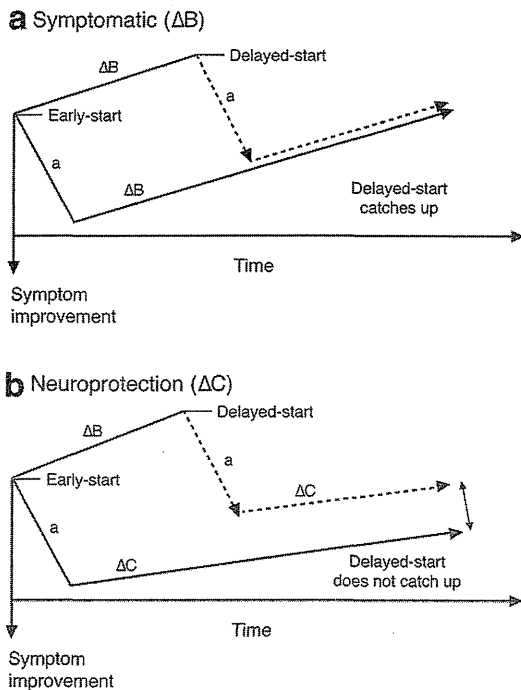
その1つにPROUD Studyがあり、Fig. 2は、Pramipexoleというドーパミンアゴニストに病気の進行を抑制する作用がないかをみた調査です。こういうdisease modificationをみるテストは非常

Table 5 Global clinical trials

• Completed	78	
- Medical Diseases	76	
• Neurological Diseases		6
- Others	2	
• In Progress	85	
- Medical Diseases	83	
• Neurological Diseases		10
- Others	2	

Clinical trial. Gov, 2010 1 13
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>
 With participation of Japan, USA and other countries

Fig. 2 Delayed start paradigm for the evaluation of neuroprotective/disease-modifying effect



Schapira, et al. MD, 2010, submitted.

に難しく、良いサロゲートマーカーがない。そのため、こういう方法が工夫されたのですが、これは delayed start paradigm といいます。縦軸は重症度です。ここである薬を投与すると症状が良くなる。良くはなりますが、病気自体は進行性ですので徐々に進行していく。ここで6カ月間、対象グループにはプラセボを投与します。すると症状は段々悪くなります。6カ月経ったところで実薬を投与する。これはもちろんダブルブラインドで行いますが、もし対症効果しかない薬だと、6カ月で対照群にも薬を投与すれば同じ効果になる。ところが、もし投与した薬に disease-modifying の効果、あるいは病気の進行を抑制する効果があるとすると、この進行は遅くなる。そして、6カ月経った時点で対照群に投与してもここまでしか改善せず、その後は並行していこう。どちらになるかで判定しようということで、PROUD Study はそれを実際に行ったものです。残念ながら Pramipexole には、そういう disease-modification という作用はなく、これが実薬を受けた群ですが、9カ月経ったところで対照群にも実薬を投与すると15カ月のところでまったく同じ障害度に達した。これは対症効果だけだったという結論になりました。

この試験に参加した国は欧米が中心であり、日本からは山本光利先生と私の2カ所だけで18例行っただけですが、それでも100%消化しました。他の国の49%や40%に比べると治験の質は良いと思います。

4. Pramipexole 治験の実例

その後もう1つ、Pramipexole Extended Release Study (PPX-ER) という大きな試験が行われました (Table 6)。Pramipexole は現在1日3回投与しており、1回投与で済む剤型が工夫され、同じ効果が得られるかどうかをみた調査です。Pramipexole Extended Release と Pramipexole Immediate Release を比べます。L-dopa-free のパーキンソン病のⅢ度以内の患者です。Pramipexole の維持量

は1.5mg/dayから4.5mg/day, これは国際的な維持量です。Double blind parallel groupで33週間行う。Primary endpointはUPDRS II + IIIであり, secondary endpointとしてはsubscales, QOL, depression, ICDが準備されます。

実際にこれに参加した国はたくさんありますが, アジア地域ではインド, 日本, マレーシア, 台湾が参加しています。80%以上で症例をエンロールしており, 治験の質としても決して悪くないと思います。

“Current situation of Asian countries for global trials”ということでは, “many of the Asian countries appear to be ready to accept global trials”と, 準備は十分できていると思います。それから, 多くのアジアの国々はそういう治験に参加したいと考えています。アジアの国々の医師は治験に対して非常に真面目であり, 参加したい患者もたくさんいます。エントリーに時間をかけず入れる。それから, “quality of the trial in Asia appears to be high”ということが言えます。

5. 日本での問題点と課題

しかし, いくつかの問題点があり, 新薬の紹介が日本では遅れる傾向がありました (Table 7)。それはclinical trialを始めるのが遅い, 日本の製薬会社はアメリカでの結果をみてから始めることが多く, 海外での新薬に対するリスクを負おうとしなかった。それから, 医師が忙しいこともありますがclinical trialを終えるのにも時間がかかる。その後, 厚生労働省に持って行っても, そこでの評価に時間がかかる。それから, 厚生労働省は健康に関する予算をあまり増やしたくない。

もう1つは, プロトコルを翻訳しなければならないかという問題です。例えば日本, 韓国では必要だと思いますが, それぞれの国の言葉に翻訳した場合に, そのバックトランスレーションが必要かどうか。これは現在行っていません。それから, 翻訳のバリデーションを行う必要はないか。評価に使うスケールは, UPDRSのようなオーソライ

Table 6 Pramipexole extended release study

• Purpose:	to compare the efficacy and safety of PPX-ER and PPX IR
• Patients	L-dopa-free PD at I, II, III in HY
• Drug tested	Pramipexole 1.5 - 4.5 mg/day
• Method	Double blind parallel group comparison
• Duration	33 weeks
• Primary endpoint	UPDRS II + III
• Secondary endpoint	UPDRS subscales, QOL, depression, ICD

Schapiro, et al. MD, 2010, submitted.

Table 7 Marketing of a new drug used to be delayed in Japan

• Slow start of clinical trials in Japan
• Pharmaceutical companies are always looking after the USA
• If a drug is effective in USA, our pharmaceutical companies start trials
• Our companies do not want to take the risk of new drug development
• Long time to finish clinical trials (limited resources, too busy doctors)
• Long and tough evaluation by the governmental organization
• Ministry of Health do not want to increase health budget

ズされた評価スケールを使うのが望ましい。しかし、それらの評価スケールは決して多いとは言えません。

治験に参加して実際に評価をするメディカルスタッフ、CRC (clinical research coordinator) の方々がとてもよく働いていますが、まだ日本全体でみるとCRCの数は決して多いと思えません。それから、治験に参加する医師は普通の業務から逃れられないので非常に忙しい。それから、病気に専門特化したナースがいない。日本のナースは全部行わなくてはいけなくて、例えばパーキンソンナースというのはアメリカにはたくさんいますが、日本にはほとんどいない。日本ではUPDRSをつけるのは医師ですが、アメリカだとそういうスペシャルなナースがつけています。それから、治験を行う施設にしても、いつもの外来で行わなければならない。それから、患者は治験の間は何回も病院に来ないといけません、それに対するサポートシステムが少ない。

治験に対するフィナンシャルサポートですが、大部分の治験は製薬会社にサポートされている。研究者のオリジナリティによる clinical trialは極めて少ない。あったとしてもトータルのnが少ない、期間も短い。研究者の発想による研究を支える体制がもっと必要だと感じます。

これは品川香先生が非常に良くレビューされた問題^{*4}ですが、多くの国が参加する場合、その民族差を考えなくていいのか。神経疾患ではあま

り考えられていません。これからは考えなくてはならないと思いますが、循環器系では非常によく検討されているので驚きました。もし、民族差があるとすれば、それは結論を誤る1つの要因になるのではないかと思います。

今後の方向性ですが、グローバル臨床試験への参加はとても大切です (Table 8)。新しい薬、特に神経系ではneuroprotective drugの開発。これは多くの患者と長期の検討が必要です。それから、既に市販されている薬に対するadditional effectを模索する研究。もう1つ大事なことは、治験の環境を整備する必要がある。スペシャルナースが必要である。医師に代わってrating scaleをつけられる人をつくるのが望みですが、それ以前に医師をトレーニングしなくてはいけません。スケールも、バリデーションされたスケールを開発していく必要があります。

野元正弘先生の数年前のグローバルトライアルに関するまとめのスライドによると、「本質的には国内治験と変わるものではない。しかし、それに参加することによって薬物に対する注意が得られる。異なった言葉と文化に触れ、それを理解することができる。参加しているスタッフと患者のやる気を起こさせ、関心を深めると思います。それから、治験は大部分コンピューターで入力されますので、入力の勉強にもなる」。野元先生のお考えにまったく同感です。

Table 8 Future directions

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Active participation in global trials is very important. <ul style="list-style-type: none"> — New drug — Neuroprotective drug — To find additional effect on marketed drugs ● Improvement in the trial environment <ul style="list-style-type: none"> — Educate more CRCs — Educate special nurses — Educated doctors for rating scales — More translated and validated scales |
|--|

*4 品川 香. 審査の立場から. 臨床評価. 2011 ; 38(4) : 644-53.